

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/92725>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

Psychiatrie en het paradoxale brein

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. ROSHAN COOLS

INAUGURELE REDE

PROF. DR. ROSHAN COOLS



Veel psychiatrische stoornissen gaan gepaard met een verstoorde chemische huishouding van de hersenen en worden daarom behandeld met middelen, die de hersenstofwisseling beïnvloeden. De effectiviteit van een dergelijke behandeling varieert enorm. Zo heeft de ene ADHD-er baat bij Ritalin, terwijl de

ander er nadelige effecten van ondervindt. Deze paradox geldt niet alleen voor geneesmiddelen, maar ook voor genotsmiddelen, party- en smartdrugs. *Hoe kan het dat de ene persoon voordeel heeft van een bepaalde behandeling, terwijl de ander er nadeel van ondervindt?* Deze vraag is tot nu toe onbeantwoord, omdat behandeling wordt geïndiceerd op basis van de DSM, waarbij stoornissen worden gedefinieerd op basis van symptomen. Behandeling zou in plaats daarvan geïndiceerd moeten worden op basis van specifieke cognitieve stoornissen en aangedane hersenstructuren. Neurocognitieve stoornissen zijn immers veel directer gekoppeld aan relevante onderliggende (neurobiologische en/of genetische) oorzaken. In haar rede illustreert Roshan Cools het belang van deze benadering.

Prof. dr. R (Roshan) Cools (Nijmegen, 1975) studeerde in 1998 cum laude af in de functieleer en de neuropsychologie aan de Universiteit van Groningen. In 1999 behaalde zij een M.Phil. degree en in 2003 een Ph.D. degree in de experimentele psychologie aan de Universiteit van Cambridge (GB). Ze werkte als postdoctorale onderzoeker in Cambridge en aan de Universiteit van Californië, Berkeley; in 2007 trad zij in dienst bij de afdeling Psychiatrie van het UMC St Radboud en werd zij aangesteld bij het Nijmeegse Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, waar zij de onderzoeksgroep Cognitive control leidt. Sinds 1 februari 2011 is zij hoogleraar Cognitieve Neuropsychiatrie aan de Radboud Universiteit.

PSYCHIATRIE EN HET PARADOXALE BREIN

Psychiatrie en het paradoxale brein

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de Cognitieve neuropsychiatrie aan het Universitair Medisch Centrum St Radboud/de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 27 januari 2012

door Roshan Cools

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Fotografie omslag: Bert Beelen
Drukwerk: Van Eck & Oosterink

© Prof. dr. Roshan Cools, Nijmegen, 2012

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus,
dames en heren bestuurders van deze universiteit,
dames en heren hoogleraren en andere leden van de wetenschappelijke staf,
dames en heren medewerkers van deze universiteit,
dames en heren studenten,
En U allen hier aanwezig.*

Zeer gewaardeerde toehoorders,

‘Leid ons niet in bekoring’, was ooit de bede van velen. ‘Tem uzelf’, is nu de titel van een recente bijlage van het NRC Handelsblad. De verleiding waar wij allen dagelijks mee worden geconfronteerd is groot. Denk aan de keuze tussen een gezonde maaltijd en een snelle ongezonde snack, of denk aan de keuze tussen nog een laatste glas wijn en die scherpe geest de ochtend erna.

In onze maatschappij vol overvloed en keuzes wordt de verleiding steeds sterker. Het belang van het weerstaan van verleiding is dan ook groter dan ooit. Gelukkig is het gemak waarmee wij dergelijke verleidingen weerstaan een van de *keurmerken* van het menselijk brein. Die unieke capaciteit om verleidingen te weerstaan wordt in de volksmond ook wel *wilskracht* genoemd. In vaktermen hebben we het over de *cognitieve controle* van gedrag. Als geen andere soort lijkt de mens *cognitieve controle* te hebben over zijn gedrag. Hij lijkt zichzelf een doel te kunnen stellen, hij lijkt dat doel te kunnen vasthouden en hij lijkt zijn gedrag eenduidig te kunnen richten op dat doel, zonder afgeleid te worden door onbelangrijke, doelloze of emotionele prikkels in zijn omgeving.

Dat deze capaciteit tot cognitieve controle al vroeg ontwikkelt, in ieder geval bij een groot deel van de mensen, blijkt uit het zogenaamde Stanford Marshmallow experiment uit 1972 [<http://www.youtube.com/watch?v=6EjJsPylEOY>]^{7, 28}. In dit experiment kregen kinderen een marshmallow aangeboden. Als het kind de verleiding kon weerstaan om de marshmallow meteen op te eten, dan zou hij er nog één krijgen. Een deel van de kinderen kon de verleiding goed weerstaan. Een ander deel had echter de grootste moeite om de marshmallow te weerstaan.



Figuur 1 ‘Leid ons niet in bekoring’. Een meisje probeert de verleiding van een marshmallow te weerstaan, omdat ze weet dat ze twee marshmallows krijgt als zij deze ene kan laten staan.

Uit dit experiment blijkt dat cognitieve controle ook kwetsbaar is. Zo gaat een zeer groot aantal psychiatrische stoornissen gepaard met problemen met het weerstaan van verleidingen, denk aan ADHD en verslaving aan drugs, alcohol of andere verleidelijke zaken. Problemen met de cognitieve controle van gedrag komen echter niet alleen voor bij psychiatrische stoornissen, maar juist ook bij gezonde mensen. Veel gezonde kinderen lukt het niet om de marshmallow te laten liggen, en de mate waarin ze moeite hebben met het weerstaan van de marshmallow is voorspellend voor hoe goed ze het later doen op school en in hun carrière⁷. Problemen met de cognitieve controle van gedrag komen ook voor bij gezonde volwassenen, bijvoorbeeld bij moeheid of stress. Juist dan, als we moe zijn of gestrest, zijn we geneigd om snel afgeleid te raken en kunnen we ons minder goed concentreren op de doelen die we onszelf gesteld hebben.

In sommige gevallen kan zo'n falen van de cognitieve controle desastreus zijn. En dan heb ik het niet over de falende wetenschapper die een subsidiedeadline misloopt. Dan heb ik het over de falende jonge leerling die op school niets oppikt met levenslange gevolgen voor zijn functioneren, en over de falende chirurg, of de falende vliegverkeerscontroller, die net een nachtdienst te veel moest doorwerken, en dus te snel werd afgeleid.

Het zal duidelijk zijn dat voortschrijdend inzicht in de oorzaken van dergelijk cognitief falen, en in het behandelen daarvan, onontbeerlijk is, niet alleen voor het zieke deel van onze samenleving, voor de psychiatrie en de geneeskunde, maar juist ook voor het gezonde deel.

HET SMARTDRUGVRAAGSTUK

Laat mij nu een gedachte-experiment met u uitvoeren. Stelt u zich nu eens voor dat u vaak wordt afgeleid in uw dagelijkse leven, dat u weliswaar geen psychiatrische stoornis heeft, maar dat die afleidbaarheid u wel degelijk al jaren belemmert om het maximale uit uzelf te halen, om uw doelen te bereiken. Dat kan zijn op het gebied van uw werk, van uw hobby's, van uw ouderschap of anderszins.

Stelt u zich nu ook eens voor dat er een *pil* of een *smartdrug* op de markt zou zijn gebracht die ervoor kon zorgen dat u nooit meer afgeleid zou worden, waardoor u zich veel makkelijker op uw doelen kon richten [<http://www.youtube.com/watch?v=OgRvJNgySx8>]. Stelt u zich tenslotte dan ook voor dat er geen bijeffecten zouden zijn van die pil; u zou dus niet aan de pil verslaafd kunnen raken. Zou u deze pil dan nemen? Vandaag zal ik een aantal observaties en bevindingen uiteenzetten die laten zien dat dit een uitermate complex vraagstuk is.

HET PROBLEEM VAN DE PSYCHIATRIE

Het primaire doel van deze rede is echter niet om u te doordringen van de voor- en nadelen van smartdrugsgebruik door gezonde mensen. Het primaire doel is om aan de hand van mijn observaties te illustreren *dat de huidige benadering binnen de psychiatrie toe is aan vernieuwing*. Laat mij daartoe iets zeggen over de huidige benadering.

Veel psychiatrische stoornissen gaan gepaard met een stoornis in de stofwisseling in de hersenen. Zo'n stoornis in de hersenstofwisseling leidt tot ernstige problemen, onder andere met de cognitieve controle van gedrag. Dergelijke psychiatrische stoornissen worden vaak behandeld met pillen, met als doel de hersenstofwisseling te herstellen. Een van de grootste problemen van de psychiatrie is echter dat die pillen niet altijd goed werken. Zie daar de noodzaak voor een vernieuwende aanpak binnen de psychiatrie.

Op dit moment worden psychiatrische stoornissen geclassificeerd op basis van de vierde editie van het Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ofwel de DSM-4. Het boek wordt beschouwd als de bijbel voor *mental health professionals*, die het gebruiken om behandelingseffectiviteit te voorspellen en om de behoeften van patiënten kenbaar te maken aan derden, zoals verzekeringsmaatschappijen. Het grote probleem van de psychiatrie is mijns inziens dat de behandelingen, die voorgeschreven worden, vaak maar bij een klein deel van de patiënten werken. Sommige patiënten ondervinden helemaal geen voordeel, of ervaren zelfs nare bijeffecten. Er is dus sprake van een enorm grote variatie aan behandelingseffectiviteit. Er zijn zowel enorme verschillen tussen individuen als verschillen binnen een en hetzelfde individu, waarbij een bepaalde pil een positief effect heeft op het ene symptoom, maar juist andere symptomen verergert.

Deze variatie aan effectiviteit vormt een enorm probleem voor de psychiatrie. Het heeft in sommige gevallen zelfs geleid tot grootse en mijns inziens *onterechte* conclusies over de werking van bepaalde pillen. Denk bijvoorbeeld aan het debat rondom de (in) effectiviteit van antidepressiva, maar ook aan de kritische houdingen van verschillende invloedrijke personen ten aanzien van het gebruik van methylfenidaat (Ritalin of Concerta) bij kinderen en volwassenen met ADHD. Alhoewel de effectiviteit van de antidepressiva en methylfenidaat absoluut en onomstotelijk is vastgesteld, niet alleen bij dieren maar ook bij mensen, zijn er toch personen die beweren dat ze niet beter werken dan een placebo. De idee dat stoffen zoals antidepressiva niet zouden werken is echter gebaseerd op studies met *groepen* patiënten. In die studies wordt de werking getoetst in groepen patiënten die samengesteld zijn op basis van de DSM. En *daar* gaat men de fout in. Psychiatrische stoornissen zoals gedefinieerd in de DSM zijn immers *spectrumstoornissen*, waarbij iedere individuele patiënt lijdt aan een unieke constellatie van symptomen. De ene persoon met depressie vertoont totaal ander gedrag dan de andere persoon met depressie. En datzelfde principe geldt voor elke psychiatrische stoornis. Het is dus niet verrassend dat er sprake is van grote interindividuele verschillen in behandel-effectiviteit. De conclusie dat middelen zoals antidepressiva niet werken is onterecht; feit is dat ze wel degelijk werken, maar niet bij iedereen: slechts een bepaalde groep mensen heeft er baat bij. De cruciale vraag voor de psychiatrie is: *hoe kan het dat de ene persoon voordeel heeft van een middel, terwijl de ander er nadeel van ondervindt?* En dat is precies de kwestie die ik met mijn onderzoek zal aanpakken.

Het feit dat deze vraag tot nu toe onbeantwoord is gebleven, reflecteert mijns inziens de heterogeniteit van de psychiatrische stoornis, de tekortschietende definitie

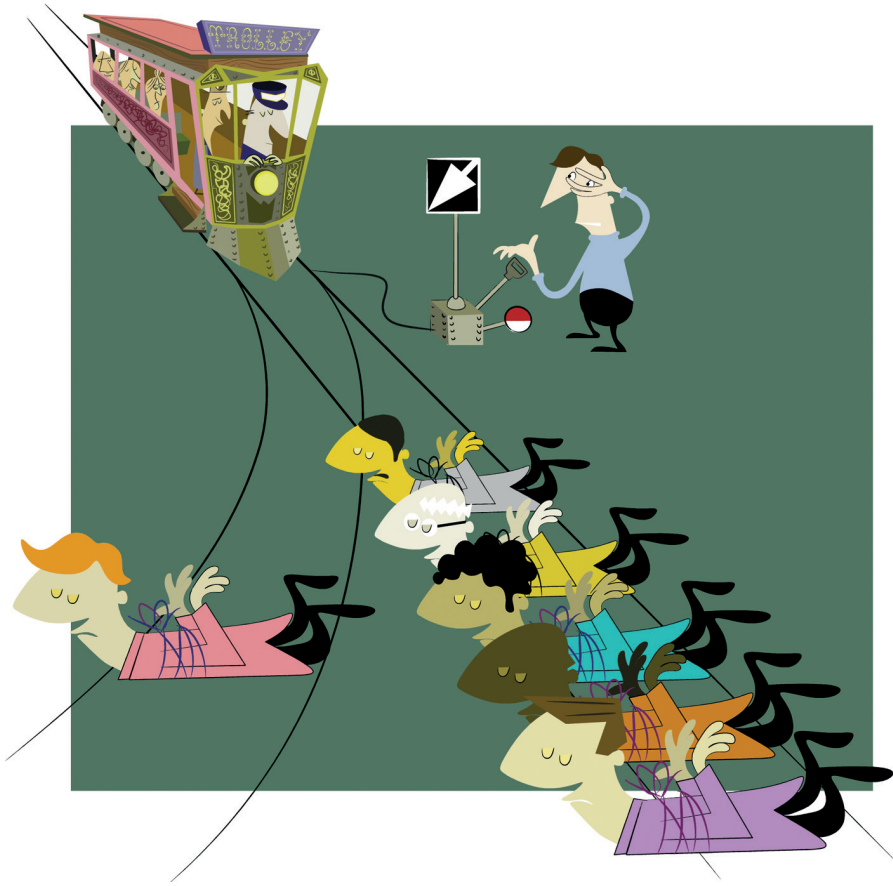
van symptomen en het gebrek aan inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan die symptomen. In simpele woorden, deze vraag is tot nu toe onbeantwoord, omdat behandeling veelal wordt geïndiceerd op basis van de DSM, waarin stoornissen en syndromen zijn gedefinieerd op basis van symptomen. Mijn boodschap vandaag is dat behandeling in de toekomst niet op basis van symptomen en syndromen geïndiceerd zal moeten worden, maar op basis van specifieke cognitieve stoornissen en aangedane hersensystemen. Een dergelijke neurocognitieve benadering zoekt naar de hersenmechanismen die aan cognitieve stoornissen ten grondslag liggen, ongeacht de symptomen of het syndroom van de patiënt. In de rest van mijn rede zal ik het belang van deze benadering toelichten aan de hand van een drietal paradoxen. Alle drie zijn het schijnbare tegenstellingen en tezamen illustreren ze de verklarende kracht van inzicht in neurocognitieve mechanismen.

DE PARADOX VAN DE COGNITIEVE CONTROLE

De *eerste paradox* die ik vandaag wil bespreken is die van de cognitieve controle zelf. De meeste problemen, psychiatrisch of niet, worden geassocieerd met *onvoldoende* cognitieve controle. Dit leidt ertoe dat gedrag onvoldoende gericht is op de doelen die zijn gesteld. Dan kunnen we denken aan ADHD, verslaving en dwangstoornis. Bij verslaving wordt steeds weer toegegeven aan de verleiding om het verslavende middel te nemen, ook al is men zich uiterst bewust van de negatieve consequenties van dit gedrag. Bij een dwangstoornis is ook sprake van onvoldoende cognitieve controle, en wordt steeds weer toegegeven aan de dwang; handen worden steeds opnieuw gewassen, of sloten van deuren worden steeds weer opnieuw gecontroleerd. Gedrag wordt getoond niet dankzij maar *ondanks* de doelen die de persoon zichzelf heeft gesteld. Het is dan ook niet verrassend dat de meeste middelen binnen de psychiatrie bedoeld zijn om de cognitieve controle, de doelgerichtheid van gedrag, te versterken.

Wat minder bekend is, is dat er ook een klasse problemen is die gepaard gaat met een *overmaat* aan cognitieve controle, met een *overmaat* aan doelgerichtheid. Ik zal dit punt toelichten aan de hand van een tweede gedachte-experiment. Dat gedachte-experiment werd geïntroduceerd in 1978 door de filosofe Philippa Foot²². Het wordt ook wel het trolleydilemma genoemd en gaat als volgt:

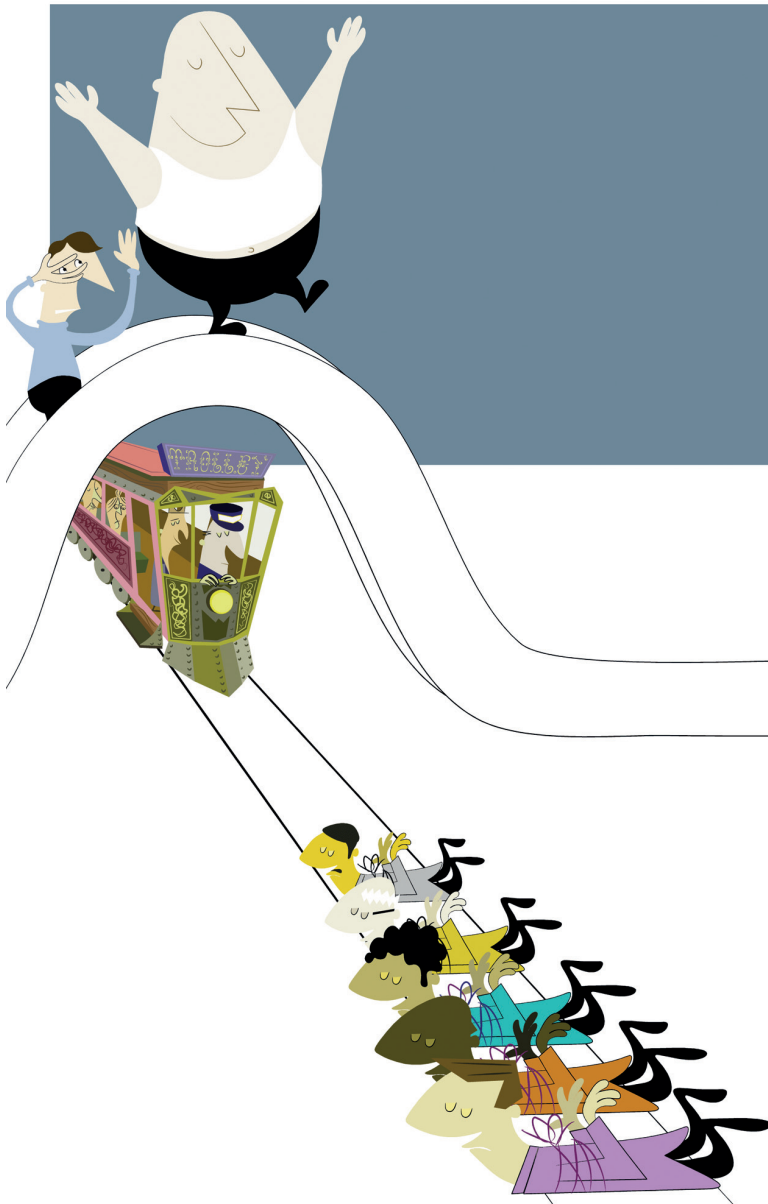
Een treinmachinist is de controle kwijt en zijn trein raast roekeloos over het spoor. Op dat spoor heeft een gestoorde filosoof vijf mensen vastgebonden. Gelukkig kunt u, als proefpersoon, bij de wissel waardoor u de trein over een ander spoor kan laten lopen. Op dat andere spoor ligt helaas ook een persoon vastgebonden. Zou u de wissel omzetten of zou u niets doen?



Figuur 2 Illustratie van het klassieke Trolley Dilemma. <http://crookedtimber.org/2010/09/25/trolley-problems-2/>

Dit morele dilemma is vooral interessant als we het vergelijken met een gelijksoortig ander moreel dilemma.

Opnieuw is een treinmachinist de controle kwijt en raast zijn trein roekeloos over het spoor richting vijf onschuldige mensen. Deze keer staat u op een brug, waar de trein onderdoor zal razen. U zou de trein kunnen stoppen door een zwaargewicht op het spoor te gooien. Nu blijkt dat er toevalligerwijs een hele dikke man naast u staat – de enige manier om de trein te stoppen en om de vijf mensen op het spoor te redden is door de man van de brug af te gooien. Wat zou u doen?



Figuur 3 Illustratie van het Trolley Dilemma met de dikke man op de brug. <http://crookedtimber.org/2010/09/25/trolley-problems-2/>

Weerstand tegen een dergelijke actie is enorm. Onderzoek heeft aangetoond dat 80 procent van de mensen ervoor kiest om de wissel om te zetten in het eerste geval, maar om niets te doen in het tweede geval. Dit betekent dus dat mensen, in het geval van het dilemma met de wissel, geneigd zijn om de ene persoon op te offeren om de vijf anderen te redden. In het geval van het dilemma met de dikke man zijn mensen daarentegen geneigd om die ene persoon niet op te offeren, zelfs als dat ten koste gaat van de vijf anderen. Deze paradox heeft geleid tot veel discussie over wat nu de relevante verschillen zijn tussen de twee dilemma's.

TWEE SYSTEMEN VOOR DE CONTROLE VAN GEDRAG

Een hersenwetenschappelijke benadering van deze dilemma's, die geleid werd door Joshua Green en Jonathan Cohen in Princeton, heeft het volgende bijgedragen aan dit debat²⁴. Zij confronteerden proefpersonen met de verschillende trolleydilemma's terwijl hun hersenen werden gescand met functionele magnetische resonantie imaging (fMRI). Op basis van hun resultaten stelden zij de hypothese dat het nemen van morele beslissingen gepaard gaat met een competitie tussen twee hersensystemen. Het ene hersensysteem, dat we nu voor het gemak even het systeem van de cognitieve controle noemen, stelt ons in staat om rationele, weloverwogen vergelijkingen te maken. Uit hun onderzoek bleek dat dit cognitieve systeem overheerste in het geval van het eerste morele dilemma, waarbij de meeste mensen besloten om de wissel om te zetten om de vijf mensen te redden ten koste van die ene persoon. Het tweede hersensysteem, dat zij het emotionele systeem noemden, is verantwoordelijk voor het nemen van beslissingen op basis van emotionele informatieverwerking. Dit emotionele hersensysteem bleek overheersend actief tijdens het tweede dilemma, waarbij de meeste mensen besloten om de dikke man niet op te offeren. Hersenstudie suggereert dus dat mensen gebruik maken van hun cognitieve controlesysteem om het dilemma met de wissel op te lossen, terwijl zij gebruik maken van hun emotionele systeem om het dilemma met de dikke man op te lossen. Eén verklaring hiervoor is dat mensen een sterkere negatieve emotionele reactie hebben op het actief doden van de dikke man dan op het omzetten van de wissel om vijf mensen te redden.

De idee dat cognitieve controle en emotie samenwerken, op zowel synergetische als competitieve wijze, is natuurlijk niet nieuw. Dat veel van de belangrijkste beslissingen in ons dagelijks leven gemaakt worden op basis van emoties en minder op basis van de rationele, weloverwogen doelen die wij onszelf stellen is ook niet nieuw. Dat er dan dus ook sprake kan zijn van problematisch gedrag als gevolg van een verstoorde balans tussen deze twee systemen volgt vanzelf. De balans kan op twee manieren verstoord zijn. Zoals we al gezien hebben kan gedrag te veel gedomineerd worden door het impulsieve, emotionele systeem en te weinig door het weloverwogen, reflectieve, cognitieve controlesysteem. Daarbij denken we aan ADHD, verslaving of dwang. De balans kan ook naar de andere kant doorslaan: gedrag kan ook te veel gedomineerd worden door het cognitieve

controlesysteem dat ons in staat stelt om onze weloverwogen, rationele doelen te bereiken, en te weinig door het impulsieve, emotionele systeem. Dit fenomeen is mooi beschreven door de neuroloog Damasio¹⁸, die stelt dat gezonde cognitie alleen die vorm van cognitie is die gevoed wordt door emotie. Om het anders te zeggen: ratio zonder emotie leidt tot psychopathologie.

Dit zal ik verder toelichten aan de hand van de zojuist beschreven trolleydilemma's. Zoals ik u eerder vertelde, heeft men vastgesteld dat het grootste deel, meer dan 80 procent van de populatie, weigert om de dikke man van de spoorbrug af te gooien om de vijf mensen op het spoor te redden. Op basis van hun hersendata concludeerden Josh Green en John Cohen dat deze beslissing voort moet komen uit het feit dat het emotionele systeem het wint van het cognitieve, rationele systeem. Waarom koos 20 procent van de mensen er dan wel voor om de dikke man van de brug af te gooien? Blijkbaar wint het emotionele systeem het in deze kleine groep niet van het cognitieve systeem. Interessant is de bevinding dat die kleine groep mensen een grotere neiging tot *psychopathie* bleken te hebben⁴. Psychopathie is een frappant voorbeeld van een stoornis waarbij geen sprake is van een gebrek, maar juist van een paradoxale *overmaat* aan cognitieve controle.

Een belangrijke implicatie van dit inzicht is dat de balans naar twee kanten kan doorslaan. Of een dominantie van het cognitieve controlesysteem een goede zaak is, is contextafhankelijk. Een dominantie van het cognitieve controlesysteem kan gezien worden als adequaat in de context van het dilemma met de wissel, maar als inadequaat in de context van het dilemma met de dikke man. In hoeverre het een goede zaak is om uw cognitieve controlesysteem een *boost* te geven, met pillen of wat voor behandeling dan ook, is dus afhankelijk van het dilemma dat u wilt oplossen, of, algemener gezegd, van de taak die u wilt volbrengen. Dit punt zal ik nader toelichten.

Laten we eerst dieper ingaan op wat nou precies het verschil is tussen de twee systemen, die ik tot nu toe voor het gemak het cognitieve versus het emotionele systeem heb genoemd. Daar bestaan meerdere ideeën over. Zo zijn er de oude maar invloedrijke ideeën van mensen zoals Sigmund Freud, die twee systemen onderscheidde op basis van *het soort doel* dat wordt nagestreefd. Freud²³ onderscheidde een systeem dat bewuste doelen nastreeft van een systeem dat onbewuste doelen nastreeft. Hedendaagse versies van dergelijke theorieën²⁷ maken onderscheid, opnieuw op basis van *het soort doel* dat er gesteld wordt, tussen aan de ene kant een systeem dat *langetermijndoelen* nastreeft en aan de andere kant een systeem dat *kortetermijndoelen* nastreeft. De vraag is echter of de twee systemen zich inderdaad onderscheiden in termen van het soort doelen dat ze stellen. Een alternatieve – mijns inziens meer plausibele – hypothese, die gebaseerd is op de klassieke leertheorie, is dat beide systemen uiteindelijk hetzelfde doel nastreven, maar daarbij gebruik maken van *verschillende soorten informatie* om dat doel te bereiken²⁰.

Dit zal ik illustreren aan de hand van een gedragsexperiment dat Hershberger in 1986 met kippen uitvoerde²⁵. In dat experiment liet hij kippen rennen in een gang met

daarin een voedselbakje dat met de kippen meebewoog. Het voedselbakje bevatte graankorrels die de kippen graag wilden hebben. Het bakje bewoog in dezelfde richting als de kippen, maar dan twee keer zo snel. Om in Lewis Carrolls termen te spreken: de kippen bevonden zich in Alices Spiegelland⁶. Om hun beloning te krijgen moesten ze van hun beloning wegrekken. Hoe harder ze zouden wegrekken, hoe sneller ze toegang zouden krijgen tot de beloning. Hoe harder ze er naartoe zouden rennen, hoe sneller de beloning van hen verwijderd zou worden. De kippen bleken de opdracht niet te kunnen leren. Waarom niet?

Een verklaring voor dit falen is dat er sprake is van competitie tussen twee systemen²⁰. De twee systemen onderscheiden zich niet op basis van het soort doel dat er gesteld wordt. Het doel van beide systemen is het verkrijgen van de beloning. In instrumentele situaties moet een subject altijd een bepaald gedrag uitvoeren om de beloning te krijgen. Als het gedrag niet wordt uitgevoerd, dan volgt geen beloning. Op die manier leert het subject dat er een noodzakelijke associatie is tussen gedrag en beloning. De systemen onderscheiden zich op basis van het soort informatie dat ze gebruiken om tot dat doel te komen. Het ene systeem, dat we hier het *instrumentele systeem* noemen, streeft de beloning na op basis van het leren van associaties tussen gedrag en beloning. In instrumentele situaties moet een subject altijd een bepaald gedrag uitvoeren om de beloning te krijgen. Als het gedrag niet wordt uitgevoerd, dan volgt geen beloning. Op die manier leert het subject dat er een noodzakelijke associatie is tussen gedrag en beloning. Deze instrumentele associaties vormen de basis van ons vermogen tot cognitieve controle, dat ons in staat stelt om ons gedrag op onze doelen te richten. Dit instrumentele, cognitieve controlesysteem zou in principe het gedrag 'wegraken', dat instrumenteel is voor het behalen van het doel, moeten kunnen aanleren. Evolutie heeft ons echter begiftigd met een tweede systeem dat krachtige, vooraf gespecificeerde, maar relatief inflexibele gedragsneigingen veroorzaakt. Dat andere systeem wordt ook wel het *Pavloviaanse* systeem genoemd, naar de beroemde Russische fysioloog en psycholoog Pavlov. Het streeft diezelfde beloning na op basis van geheel andere associaties, namelijk die tussen prikkels die voorspellend zijn voor beloning of straf en evolutionair bepaald gedrag. In Pavloviaanse situaties wordt de beloning gegeven, of het gedrag nu uitgevoerd wordt of niet. Het gedrag is dus niet noodzakelijk om de beloning te verkrijgen. Toch wordt het gedrag vertoond, vanwege evolutionaire *voorprogrammering*. Zo is het gedrag 'toenadering' evolutionair gezien adequaat als het organisme geconfronteerd wordt met prikkels die voorspellend zijn voor beloning, zoals het voedselbakje. Dat Pavloviaanse systeem zorgt er dan ook voor dat de kippen naar hun beloning *toerennen*. Dit gedrag zorgt er in de context van het wegrensexperiment voor dat de kippen hun doel juist niet bereiken. In die zin vormen de Pavloviaanse associaties de basis van inadequaat gedrag. Dat Pavloviaanse systeem is uitermate krachtig: de kippen kunnen het instrumentele, doelgerichte gedrag niet aanleren; ze leren niet om weg te rennen om hun beloning te krijgen. Dit voorbeeld laat zien hoe gedrag dat instrumenteel is

voor het bereiken van je doel verstoord kan worden door Pavloviaanse, evolutionair bepaalde neigingen. Het verschil tussen de twee trolleydilemma's zouden we in het licht van datzelfde Pavloviaanse systeem kunnen zien²¹.

Het toegeven aan zogenaamde Pavloviaanse voorgeprogrammeerde verleidingen ten koste van doelgericht, rationeel gedrag is niet per se inadequaar, maar kan juist ook zeer adequaat of adaptief zijn. Een voorbeeld van een cognitief irrationeel fenomeen dat adaptief in plaats van verstorend werkt is de zogenaamde 'optimism bias', dat is de neiging om overmatig optimistisch te zijn en om negatieve uitkomsten van gedrag als het ware uit onze gedachten te verdringen. Dit fenomeen contrasteert met het zogenaamde depressief realisme van de depressieve patiënt, die de neiging heeft een meer negatieve kijk op de zaak te hebben. Deze depressieve patiënt heeft in experimentele situaties vaak een meer realistische kijk op de zaak; zelfs realistischer dan een gezonde controleproefpersoon. Hoe kan dit? Eén verklaring is dat de negatieve gedachten van de gezonde proefpersoon een Pavloviaanse, voorgeprogrammeerde neiging tot vermijding veroorzaken. De gedachtenreeks van de gezonde proefpersonen zal dan, op basis van deze Pavloviaanse neiging, als het ware gestopt worden op het moment dat de reeks stuit op een negatieve gedachte. Volgens deze theorie gaat depressie samen met een afwezigheid van deze irrationele Pavloviaanse neiging, waardoor optimisme plaats maakt voor depressief realisme, dat rumineren of piekeren tot gevolg kan hebben¹⁹.

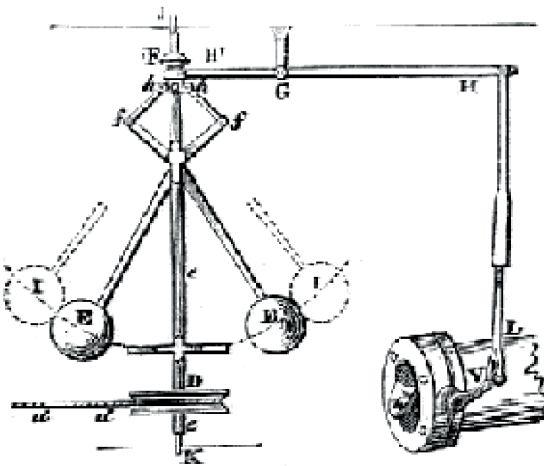
Het Pavloviaanse systeem, dat verantwoordelijk is voor evolutionair bepaalde, impulsieve neigingen, kan gedrag veroorzaken dat diametraal staat tegenover rationeel, doelgericht gedrag, dat gestuurd wordt door het instrumentele, cognitieve controle systeem. Dat blijkt uit het wegrensexperiment met de kippen. Het belang van dit Pavloviaanse systeem wordt geïllustreerd door gezond optimisme. Het belang van het Pavloviaanse systeem wordt ook geïllustreerd door bepaalde morele dilemma's, zoals die met de dikke man. Een versterken van het doelgerichte instrumentele systeem en een verzwakken van het impulsievere Pavloviaanse systeem, met pillen of wat voor behandeling dan ook, zou in deze gevallen juist psychiatrische stoornissen, zoals depressie en psychopathie, in de hand werken.

Zie hier het paradoxale karakter van de cognitieve controle, van het kunnen weerstaan van verleiding. In de ene context is het van groot belang de verleiding te weerstaan. In de andere context is het van groot belang om de verleiding niet te weerstaan en om er juist aan toe te geven. De kunst is om de juiste balans, het juiste evenwicht te vinden, tussen het weerstaan en het toestaan van verleidingen, afhankelijk van de context waarin je je bevindt.

Dit is exact de functie van de hersenstofwisseling: het handhaven van evenwichtig gedrag dat adequaat is in de gegeven context. Het is de hersenstofwisseling die ervoor zorgt dat wij in staat zijn om de juiste balans te vinden tussen, bijvoorbeeld, het weerstaan en het toestaan van verleidingen afhankelijk van de context waarin we ons bevinden. Hoe krijgt onze hersenstofwisseling dat voor elkaar? Een principe dat hier relevant is, is

dat van homeostatische regulatie. Een van de meest simpele en elegante mechanismen, gebruikt in windmolens sinds de zeventiende eeuw en later in stoommachines, is de centrifugale gouverneur. Deze bestaat uit twee gewogen armen die ronddraaien om een centrale as. Als het wiel, waarop deze as is bevestigd, te langzaam ronddraait, dan zakken de armen omlaag. Dit zakken van de armen zorgt ervoor dat er meer stoom wordt doorgelaten, waardoor het wiel weer sneller gaat draaien. Doordat het wiel sneller gaat draaien, gaan de armen omhoog, waardoor er juist weer minder stoom wordt doorgelaten. Dit mechanisme handhaaft de snelheid van de stoommachine rond een optimum. Vergelijkbare zelfregulerende mechanismen zijn cruciaal voor biologische systemen. Zo ook streeft onze hersenstofwisseling naar het handhaven van een homeostatisch optimum, door middel van het aanpassen van cognitie en gedrag.

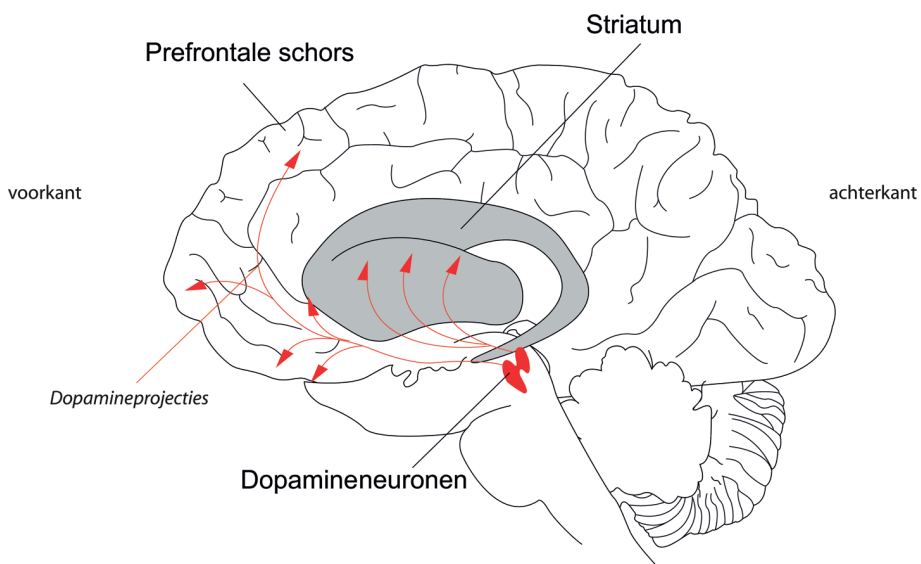
Wat gebeurt er als deze hersenstofwisseling verstoord raakt? Ik zal dit illustreren aan de hand van de ziekte van Parkinson. Van deze ziekte weten we dat er sprake is van een ernstig en vrij selectief tekort aan de stof dopamine. Dat dopaminetekort is, zeker in de eerste fase van de ziekte, relatief beperkt tot bepaalde diepgelegen hersengebieden, zoals het striatum, terwijl andere, meer aan de oppervlakte gelegen hersengebieden zoals de prefrontale schors nog relatief onaangetast zijn^{2, 26}.



Figuur 4 De centrifugale gouverneur

De ziekte uit zich met name in bewegingsstoornissen. Toch is er ook al in het beginstadium sprake van een mentale stoornis. Zo lijden patiënten vaak aan een vorm van mentale rigiditeit of inflexibiliteit van denken. Wij hebben in recent werk kunnen aantonen dat de mate van mentale rigiditeit evenredig is aan de ernst van het dopamine-tekort in het striatum. Hoe minder dopamine in het striatum, hoe slechter de patiënt presteert op een taak die mentale rigiditeit meet¹.

Interessant is verder de bevinding dat deze mentale rigiditeit gepaard gaat met een paradoxaal cognitief *voordeel* in een heel andere context. Zo toonden wij aan dat diezelfde patiënten met de ziekte van Parkinson veel *minder* snel worden afgeleid door prikkels in hun visuele veld dan gezonde controleproefpersonen¹⁵. De ziekte van Parkinson leidt dus tot een vorm van mentale rigiditeit die nadelig is in een context die flexibele verandering van gedrag vereist, maar die voordelig is in een context die stabiliteit van gedrag en het weerstaan van afleiding vereist.



Figuur 5 Het dopaminesysteem in de menselijke hersenen (zijaanzicht). Dopamine wordt aangemaakt in dopamineneuronen, die zich bevinden in kleine kernen diep in de middenhersenen (rode vlekken). Deze neuronen projecteren (rode pijlen) voornamelijk naar de voorkant van de hersenen: de prefrontale schors en het striatum. Bij de vroege stadia van de ziekte van Parkinson is de projectie naar het striatum ernstiger verstoord dan die naar de prefrontale schors.

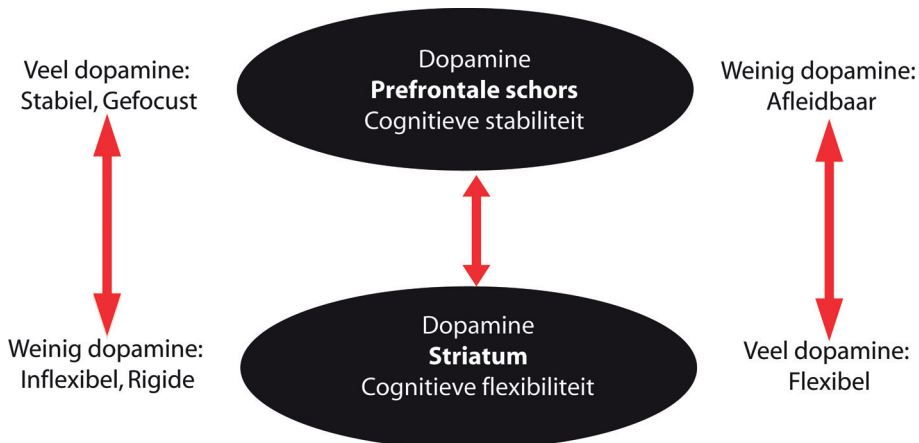
Uit werk met functionele beeldvormingstechnieken, fMRI, blijkt dat verschillende hersensystemen betrokken zijn bij deze twee processen: terwijl dopamine in het diepgelegen striatum van belang is voor mentale flexibiliteit, is de prefrontale schors van belang voor mentale stabiliteit en het weerstaan van afleidbaarheid¹⁶ (Figuur 6).

Er is dus sprake van een onbalans tussen twee hersensystemen, het striatum en de prefrontale schors, die niet hersteld wordt op basis van de eisen van de context of de taak. Het is alsof het systeem haar dynamiek heeft verloren, alsof de zelfregulerende mechanismen die streven naar het homeostatisch optimum, niet langer werken. De cruciale vraag is of en hoe deze dynamiek hersteld kan worden.

DE PARADOX VAN COGNITIEVE ENHANCEMENT

Dit vraagstuk brengt mij op de *tweede paradox* die ik wil bespreken, namelijk die van de zogenaamde cognitieve enhancers, middelen die gebruikt worden om cognitieve functies te verbeteren.

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson kunnen zowel de bewegingsstoornissen als de mentale rigiditeit worden verbeterd met behulp van psychofarmaca, pillen die de stof dopamine verhogen. Nu is helaas gebleken dat diezelfde middelen zeer nare bijeffecten kunnen hebben, en bij sommige patiënten een ernstige impulsieve of dwangstoornis kunnen veroorzaken. Er kan zelfs sprake zijn van gokverslaving, hyperseksualiteit en/of verslaving aan de medicatie zelf. De grote vraag is: hoe kan dat? Hoe kan



Figuur 6 Schematische weergave van de werkhypothese dat de balans tussen cognitieve flexibiliteit en cognitieve stabiliteit gepaard gaat met een balans tussen dopamine in de prefrontale schors en dopamine in het striatum.

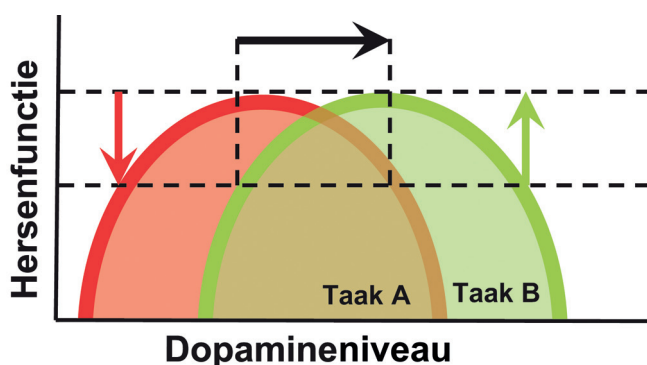
dezelfde medicatie die de ene mentale functie verbetert, de andere verslechteren? Hoe kunnen dezelfde pillen aan de ene kant mentale rigiditeit verminderen, maar er tegelijkertijd voor zorgen dat patiënten eerder toegeven aan verleiding?

Het antwoord op deze vraag ligt mijns inziens in de onderliggende pathologie. Zoals ik zojuist al stelde, wordt de ziekte van Parkinson gekenmerkt door een ernstig tekort aan de hersenstof dopamine, dat echter beperkt is tot een klein aantal hersengebieden. Zo is het gebied dat van belang is voor mentale flexibiliteit ernstig verstoord. Daarentegen is er nog genoeg dopamine aanwezig in andere gebieden, zoals die van belang zijn voor het weerstaan van verleiding.

Een cruciaal punt hier is dat we weten dat de relatie tussen dopamine en hersenfunctie gekenmerkt wordt door een omgekeerde U-vorm: een hersenfunctie is verstoord als er sprake is van te weinig dopamine, maar een hersenfunctie zal ook verstoord worden door een overdosis aan dopamine. Met andere woorden, er is sprake van een hersenstoffelijk optimum³.

Deze inzichten vormen de basis voor een eenduidige verklaring van de paradoxale effecten van medicatie bij de ziekte van Parkinson: medicatie met dopamine verbetert en normaliseert slechts die functies die worden gestuurd door ernstige verstoorde hersengebieden. Tegelijkertijd zal dezelfde medicatie echter de functies van nog relatief intacte hersengebieden overdoseren, of overstimuleren⁹.

Dit is exact wat wij in het lab hebben geobserveerd. Met behulp van fMRI hebben wij kunnen aantonen dat het positieve effect van dopaminerge middelen op de mentale rigiditeit gekoppeld is aan veranderingen in de ernstig verstoorde hersengebieden.



Figuur 7 De omgekeerde U-vormige relatie tussen dopamine en hersenfunctie. Hersenfunctie is verstoord bij zowel te weinig als te veel dopamine. Het hersenstoffelijk optimum kan verschillen voor verschillende taken en daarbij behorende hersensystemen. Daardoor heeft een middel dat dopamine verhoogt (zwarte pijl) zowel een negatief effect op de ene taak (rode pijl) als een positief effect op de andere taak (groene pijl).

Tegelijkertijd hebben wij ook kunnen aantonen dat hetzelfde middel een negatief effect heeft op het weerstaan van verleiding en beloning. Zo werden patiënten met Parkinson met medicatie juist sneller afgeleid, gingen ze zich impulsiever gedragen¹⁰ op een goktaakje en werden ze gevoeliger voor beloning⁸. Effecten van dergelijke middelen bleken gekoppeld te zijn aan veranderingen in totaal andere hersengebieden, namelijk gebieden die bij de ziekte van Parkinson nog relatief intact zijn¹⁴.

De boodschap hier is dat gedrag wordt gestuurd door verschillende hersensystemen. Elk hersensysteem heeft een eigen hersenstoffelijk optimum, waarbij zowel te weinig als te veel hersenstof gepaard gaat met verstoord functioneren (Figuur 7). De dynamische interactie tussen deze verschillende hersensystemen wordt normaliter geoptimaliseerd door middel van de hersenstofwisseling, zoals de centrifugale gouverneur dat doet voor de stoommachine en de windmolen. Dit gebeurt op een manier die afhankelijk is van de gegeven context. Zo zal de hersenstofwisseling ervoor zorgen dat het dopamineniveau geoptimaliseerd is in het diepgelegen striatum, als de context mentale flexibiliteit vereist (Figuur 6). Diezelfde hersenstofwisseling zal er ook voor zorgen het dopamineniveau geoptimaliseerd is in het aan de oppervlakte gelegen prefrontale schors, als de context het weerstaan van verleiding, of mentale stabiliteit, vereist (Figuur 6). Het is de hersenstofwisseling die ervoor zorgt dat wij in staat zijn om de juiste balans te vinden tussen, bijvoorbeeld, mentale flexibiliteit en mentale stabiliteit, door middel van het optimaliseren van de balans tussen verschillende hersengebieden. De functie van de hersenstofwisseling is dus het aanpassen van cognitie en gedrag op basis van de context waarin we ons bevinden¹¹.

Een stoornis in de hersenstofwisseling leidt tot een onbalans tussen hersensystemen en een onvermogen om deze onbalans dynamisch te herstellen op basis van de context waarin we ons bevinden. Als gevolg daarvan zal gedrag alleen in een beperkt aantal contexten optimaal zijn, terwijl het suboptimaal zal zijn in andere contexten. Met behulp van psychofarmaca kan de balans verschoven worden. Dergelijke middelen zijn echter niet in staat om de contextafhankelijke dynamiek die onze veranderlijke omgeving vereist te herstellen. Als gevolg daarvan zullen de positieve effecten van pillen in de ene context altijd per definitie samengaan met negatieve effecten in een andere context.

Natuurlijk weegt het verhelpen van de stoornis bij ziekte vaak op tegen het oproepen van negatieve bijeffecten van behandeling. Betekent dit nu dat de klinische diagnose een voorwaarde moet zijn voor het overgaan tot behandeling? Bij het beantwoorden van deze laatste vraag stuit ik dan op de derde en laatste paradox die ik vandaag met u wil behandelen. Dat is de paradox van ziekte en gezondheid.

DE PARADOX VAN ZIEKTE EN GEZONDHEID

Wanneer moeten wij spreken van ziekte en wanneer van gezondheid? Het antwoord op deze vraag is geenszins vanzelfsprekend, zeker niet binnen de psychiatrie. Binnen de

psychiatrie geschiedt de behandeling van syndromen en symptomen volgens een classificatie op basis van de DSM. Eerder in mijn rede zette ik uiteen dat deze symptomen en syndromen, zoals gedefinieerd in de DSM, niet voorspellend zijn voor behandelingsucces. Er zijn mensen met schizofrenie die geen voordelen, maar nadelen ondervinden van de antipsychotica; er zijn mensen met depressie die geen voordelen, maar nadelen ondervinden van de antidepressiva, en er zijn mensen met ADHD die geen voordelen, maar nadelen ondervinden van methylfenidaat. Dit principe geldt niet alleen voor de psychofarmaca, maar ook voor de cognitieve gedrags- of anderszins psychologische behandelingen.

De stelling die ik vandaag wil poneren is dat dit niet verrassend is, omdat de syndromen en symptomen zoals gedefinieerd binnen de DSM geen mechanistische basis hebben. De cruciale uitdaging van de psychiatrie is om de factoren te achterhalen die die mechanistische basis wel hebben en die wel voorspellend zijn voor behandelingsucces.

In het laatste deel van deze rede zal ik laten zien dat het mogelijk is om dergelijke factoren te achterhalen met behulp van een neurocognitief wetenschappelijke benadering. Dit werk illustreert het belang van het indiceren van behandeling op basis van specifieke cognitieve stoornissen en aangedane hersensystemen in plaats van op basis van syndromen of symptomen.

Zo onderzochten wij in een recente studie welke factoren voorspellend zijn voor het effect van een middel dat vaak wordt gebruikt bij de behandeling van de ziekte van Parkinson. Het middel verhoogt dopamine, een stof die ook voorkomt in Ritalin, dat gebruikt wordt om ADHD te behandelen, en in de zogenaamde smartdrugs die door een aantal gezonde mensen gebruikt worden voor het verbeteren van cognitieve prestaties.

Het onderzoek betrof een grote populatie van meer dan duizend gezonde, succesvolle studenten. Alle studenten voltooiden een persoonlijkheidsvragenlijst waarin zij aangaven hoe impulsief zij zijn in het dagelijkse leven. Vervolgens selecteerden wij de meest en de minst impulsieve studenten en gaven hen een dopaminepil. Geen van deze studenten had een diagnose ADHD. Toch bleek dat de hoogimpulsieve maar gezonde studenten een cognitief voordeel ondervonden van de pil, terwijl de laagimpulsieve studenten juist een cognitief nadeel ondervonden van diezelfde pil¹⁶.

Wat hieruit blijkt is dat een dimensionele factor, zoals impulsieve persoonlijkheid, voorspellend is voor de werking van het middel. Dit is niet verrassend omdat verder onderzoek heeft aangetoond dat individuele verschillen in impulsieve persoonlijkheid, zoals gemeten met diezelfde vragenlijst, samengaan met individuele verschillen in de hoeveelheid dopamine in de hersenen⁵. Bovendien is het bekend dat de hoeveelheid dopamine in de hersenen voorspellend is voor hoe je op dopaminerge middelen reageert: mensen met weinig dopamine in hun hersenen ondervinden cognitief voordeel van de pil, terwijl mensen met veel dopamine een cognitief nadeel van de pil ondervinden¹². Deze observatie is consistent met de omgekeerde U-vormige relatie tussen dopamine en cognitie (Figuur 7) en doet denken aan de centrifugale gouverneur (Figuur 4). Het

belangrijkste punt hier is dat impulsieve persoonlijkheid een mechanistische basis heeft in de hersenen. Hoe impulsiever je bent, hoe minder dopaminereceptoren je in je hersenen hebt zitten¹⁷. En dat is de reden waarom het behandelingsucces kan voorspellen.

Een ander voorbeeld is de observatie dat wij op basis van een simpele cognitieve geheugentest de effecten kunnen voorspellen van dopaminerge middelen die gebruikt worden om schizofrenie en psychose te behandelen²⁹. De effecten van antipsychotica op hersenfunctie blijken tegengesteld te zijn bij mensen met een lage en een hoge geheugen-capaciteit. Opnieuw is dit het geval, zelfs bij gezonde mensen, die geen schizofrenie-diagnose hebben. En opnieuw blijkt deze voorspellende factor een neurobiologische basis te hebben: meer geheugencapaciteit gaat gepaard met meer dopamine in het striatum¹³.

Dit werk illustreert het belang van het indiceren van behandeling, niet op basis van syndromen of symptomen, maar op basis van een *suboptimaal* functioneren van specifieke cognitieve processen en betrokken hersensystemen, dus op basis van *sub-optimaal neurocognitief functioneren*. Dergelijk suboptimaal neurocognitief functioneren komt niet alleen voor bij ziekten, zoals die op dit moment geclassificeerd zijn op basis van de DSM, maar ook bij mensen zonder DSM-diagnose. Middelen hebben alleen een positief effect op suboptimaal functioneren, terwijl ze een negatief effect hebben op reeds geoptimaliseerd functioneren, en dit principe geldt onafhankelijk van het wel of niet hebben van welke DSM-diagnose dan ook. Bovendien geldt dit principe niet alleen voor psychofarmaca, maar ook voor andere behandelingen, zoals cognitieve gedragstherapie, die alleen effectief zijn vanwege hun effecten op de hersenstofwisseling.

Van groot belang is hier te realiseren dat de neurocognitieve factoren die voorspellend zijn voor behandelingsucces *dimensioneel* (continu verdeeld), en niet bimodaal of categorisch zijn. De grens tussen ziekte en gezondheid blijkt veel vager te zijn dan lange tijd is gedacht binnen de traditionele geneeskunde. Het tijdperk van de traditionele categorische benadering, waarop het originele medische model is gestoeld, zal dus plaats moeten maken voor een dimensionele benadering van gedrag.

Een goede illustratie van het belang van een dimensionele neurocognitieve in plaats van een categorische benadering van hersen(dys)functie blijkt uit recent onderzoek dat wij deden in samenwerking met de Pompekliniek in Nijmegen. In deze studie werden psychopaten met TBS gescand met fMRI en vergeleken met gezonde controleproefpersonen. Het onderwerp van onderzoek betrof de hersenfunctie die van belang is voor beloningsgevoeligheid. Wat is gebleken, is dat impulsieve antisociale persoonlijkheidstrekken, en niet het criminele gedrag, geassocieerd zijn met abnormale hersenfunctie en verhoogde beloningsgevoeligheid. Deze verhoogde beloningsgevoeligheid komt namelijk tot uiting zowel in de groep psychopaten als in een subgroep van gezonde proefpersonen met sterke impulsieve antisociale persoonlijkheidstrekken. Beloningsgevoeligheid is dus geassocieerd met een dimensionele persoonlijkheidsfactor en niet met het wel of niet hebben van psychopathie.

DE TOEKOMST

Een belangrijke boodschap van deze rede is dat de psychiatrie in de toekomst een cognitieve neurowetenschappelijke benadering vereist, waarbij gebruik moet worden gemaakt van dimensionele neurocognitieve maten om behandelingsucces te voorspellen. Alleen een dergelijke neurocognitief mechanistische benadering zal de psychiater in staat stellen om de juiste behandeling op het juiste individu, en op de juiste cognitieve context, af te stemmen. Alleen dan kunnen de paradoxale effecten van behandeling, die gezien worden als functie van zowel de cognitieve context als de cognitieve stoornis, maar onafhankelijk van de DSM-diagnose, worden voorspeld en voorkomen. Een implicatie van deze observatie is dat optimalisatie van behandeling zal moeten samengaan met een revisie van het traditionele medische categorische model. Behandeling zal dan niet langer geschieden op basis van de aanwezigheid van syndromen of symptomen. In plaats daarvan zal behandeling geïndiceerd moeten worden op basis van suboptimaal neurocognitief functioneren, ook in gezondheid.

Deze benadering zal ertoe leiden dat behandeling meer op maat zal plaatsvinden. De persoon zal in die benadering niet langer een ADHD-er zijn op wie een ADHD-protocol wordt toegepast. Hij zal een individu zijn die een behandeling zal krijgen die is afgestemd op zijn unieke neurocognitieve profiel. Het label ziek of gestoord zal binnen deze benadering geen functie meer hebben. In plaats daarvan zullen mensen met hun klacht bij de expert komen die vervolgens een kwantitatief neurocognitief onderzoek zal verrichten, al of niet met behulp van beeldvormingstechnieken. Op basis van dit onderzoek zal vastgesteld worden welke neurocognitieve processen geoptimaliseerd kunnen worden, in welke context dat gewenst is en in welke context dat niet gewenst is. Bovendien zal vastgesteld worden welke processen reeds geoptimaliseerd zijn en of en hoe deze goedwerkende processen uitgebuit kunnen worden ter compensatie van de suboptimaal functionerende processen. Centraal werkende middelen en andere behandelingen kunnen dan voorgeschreven worden met duidelijk inzicht in zowel de positieve als de negatieve effecten van de behandeling. Ik hoop dat ik u in mijn betoog ervan heb kunnen overtuigen dat een dergelijke revisie van de huidige benadering essentieel is. Het huidige gebruik van de DSM-categorieën leidt tot een beschrijving van de persoon en zijn tekortkomingen die tekortdoet aan de complexiteit ervan. Dit heeft tot gevolg dat de behandeling tevens tekortschiet, aangezien deze is gebaseerd op een te eenvoudig idee over de problematiek in kwestie. Ik hoop ook dat ik u ervan heb kunnen overtuigen dat een alternatieve benadering, zoals de neurocognitieve benadering die ik hier schets, in principe haalbaar zal zijn. Het is vanzelfsprekend dat we op dit moment nog aan het begin staan van een lange weg. Het toepassen in de praktijk van deze benadering vereist veel kwantitatief onderzoek.

Om dit te bewerkstelligen zal ik het stimuleren van cognitief neurowetenschappelijk onderzoek binnen de psychiatrie tot doel van mijn leeropdracht stellen. Daartoe zullen zowel gezonde mensen als een hele reeks aan psychiatrische stoornissen onder-

zocht moeten worden, inclusief ADHD, gokverslaving, eetverslaving, depressie, angst, psychopathie en persoonlijkheidsstoornissen. Er zal geen sprake zijn van focus op een bepaalde psychiatrische diagnose in het bijzonder. De kernidee is immers dat het karakteriseren van de mechanismen die ten grondslag liggen aan de cognitieve processen het veld verder zal brengen dan het vasthouden aan de klinische spectrum syndromen en symptomen. Dit is het geval omdat cognitieve processen veel directer gekoppeld zijn aan relevante onderliggende (neurobiologische en/of genetische) oorzaken dan de klinische syndromen of symptomen dat zijn.

Dat het veld klaar is om deze vernieuwing *juist nu* door te voeren, heeft alles te maken met recente ontwikkelingen binnen de relatief nieuwe discipline van de cognitieve neurowetenschappen. Waar cognitieve processen tot voor kort refereerden aan verborgen fenomenen, die indirect moesten worden afgeleid uit gedrag, stellen technieken als fMRI en computationele modellen ons nu in staat om die processen en hun grondslagen directer te meten. Deze ontwikkelingen binnen de cognitieve neurowetenschappen hebben veel psychiaters en neurologen geïnspireerd om te kijken naar de neurocognitieve consequenties van psychiatrische stoornissen. Als gevolg daarvan wordt het belang van het neurocognitieve mechanisme nu ook steeds meer erkend als cruciaal voor het stellen van diagnose en het optimaliseren van behandeling. Ik stel mijzelf tot doel om deze ontwikkeling verder te stimuleren door bestaande samenwerkingen met de afdeling psychiatrie en met de Pompekliniek verder uit te breiden met samenwerkingen met andere gezondheidszorg instellingen, waaronder bijvoorbeeld gokverslavingsklinieken en andere vestigingen binnen ProPersona.

Het zal duidelijk zijn dat een cognitief neurowetenschappelijke revisie van het categorische medische model ter optimalisatie van behandeling binnen de psychiatrie verregaande consequenties zal hebben voor beleid en regelgeving, niet alleen op het gebied van geneesmiddelen en andere behandelingen, maar ook op het gebied van smartdrugsgebruik en meer in het algemeen, rond *cognitive enhancement* van gezond functioneren. Dergelijk beleid en regelgeving is sowieso noodzakelijk, gegeven het toenemende gebruik van de zogenaamde smartdrugs door mensen zonder een klinische diagnose met het primaire doel om cognitieve prestatie te verbeteren, bijvoorbeeld in het kader van onderwijs, en in de academische wereld.

Dat de neurobiologisering van de psychiatrie vragen oproept op breed maatschappelijk niveau, blijkt ook uit de discussie over de mate waarin de hersenwetenschappen van invloed zouden moeten zijn op het strafrecht. Aan de ene kant vormt een hersentumor of een psychose de basis voor twijfel aan toerekeningsvatbaarheid. Tegelijkertijd zal de psychopaat, wiens hersenen evenmin optimaal functioneren, steeds volledig toerekeningsvatbaar worden geacht. Deze praktijk is paradoxaal, indien gekeken wordt met een hersenwetenschappelijke blik.

Het feit dat er op justitieel en politiek niveau serieus rekening wordt gehouden met verschuivingen op basis van cognitief neurowetenschappelijke inzichten blijkt uit

het enthousiasme van zowel de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid als het Wetenschappelijke Bureau van het Openbaar Ministerie over dit onderwerp. Zo betuigen beide instanties hun steun aan een tweetal denktanks, bestaande uit enkele van de meest excellente Masterstudenten. Deze studenten schrijven in het kader van de Radboud Honours Academy, voor deze maatschappelijke instanties conceptadvies-rapporten over de bredere maatschappelijke impact van de hersenwetenschappen.

Dat de vele inzichten die voortkomen uit de hersenwetenschappen grote maatschappelijke gevolgen hebben, wordt dus erkend door belangrijke maatschappelijke instanties in het land. Deze neurobiologisering van de samenleving roept echter ook weerstand op. Zo wordt wel eens gezegd, door een bepaalde stroming binnen de psychologie, dat verandering van gedrag slechts beschreven, maar niet verklaard kan worden door de hersenwetenschappen. Dat ik het hier niet mee eens ben zal duidelijk zijn. Ik hoop aan de hand van mijn rede vandaag geïllustreerd te hebben dat inzicht in hersenmechanismen cruciaal is om gedragsverandering te begrijpen.

Dat geldt mijns inziens niet alleen voor gedragsverandering door middel van de psychofarmaca, maar ook door middel van psychologische of cognitieve gedragstherapie. In de toekomst zal een deel van mijn groep zich daarom onder andere richten op de neurobiologische effecten van cognitieve gedragstherapie en op het gebruik van neurocognitieve maten als voorspeller van de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie.

DANKWOORD

Aan het einde van mijn rede gekomen, zou ik graag enige woorden van dank willen uitspreken. De Raad van Bestuur van het UMC St Radboud en het college van bestuur van de Radboud Universiteit ben ik zeer erkentelijk voor het instellen van de leerstoel en het in mij gestelde vertrouwen. In het bijzonder gaat mijn dank daarbij uit naar professor Frans Corstens, voormalig decaan van de medische faculteit en emeritus hoogleraar nucleaire geneeskunde, en professor Jos van der Meer, voorzitter van de benoemingsadviescommissie en hoogleraar Inwendige Geneeskunde.

Mijn liefde voor de wetenschap is zonder twijfel ontstaan in mijn ouderlijk huis. Het is dan ook een grote eer om hier te mogen staan in de toga die eerst door mijn grootvader en later door mijn vader gedragen is. Al vroeg in mijn leven werd ik om de oren geslagen met termen als hersenen, prikkels, neuronen, receptoren en dopamine. En wel door mijn vader, emeritus hoogleraar Hersenen en Gedrag van de Radboud Universiteit, hier gefotografeerd tijdens *zijn* oratie in 1985 samen



met mijn grootvader, emeritus hoogleraar Sociale Geografie, ook hier aan de Radboud Universiteit. Mijn vader heeft zijn passie voor het vak altijd luid en duidelijk ten toon gesteld; voor deze passie en zijn overgave aan het vak en algemener aan het leven, heb ik ongelofelijke bewondering; ik ben er ook door aangestoken.

Deze fascinatie werd in stand gehouden en verder aangewakkerd door mijn begeleiders tijdens mijn studie psychologie in Groningen: professor Ritske de Jong, hoogleraar Experimentele en biologische psychologie, met wie ik mijn eerste onderzoek uitvoerde, en wiens colleges over cognitieve controle en *task-switching* ik nog als de dag van gisteren kan herinneren; professor Wiebo Brouwer, hoogleraar neuropsychologie, en dr Cees Slooff, psychiater GGZ Drenthe, met wie ik mijn afstudeeronderzoek over frontale functies bij schizofrenie voltooide; en tenslotte professor Bert Mulder, helaas overleden, die mij het belang van de neurotransmitters voor de psychologie op het hart drukte.

It was, however, my father who gave me the valuable tip to contact Professor Trevor Robbins upon completion of my studies. For a period of nearly eight years, Trevor would act as my academic father at Cambridge, inspiring me and helping me put my interests to good use. Trevor, I am incredibly grateful for all that you have given me and honoured to be one of your students. Your power is illustrated by your own quotes, including, for example: 'The most important characteristic of a successful scientist is resilience'. This is not quite the right time and place to elaborate on your incredible achievements, but they are evidenced by your recent appointment by the British Empire as Commander of the Most Excellent Order of the British Empire, an order of chivalry established a century ago by George V of the United Kingdom. This should help clarify that I am not exaggerating when I say that I feel humbled by the enthusiasm with which you have always encouraged me.

Het is vervolgens dankzij Trevor Robbins dat ik na mijn promotie contact opnam met professor Mark D'Esposito in Berkeley. In Berkeley bloeide ik verder op en beleefde ik mogelijk de tot voor kort beste tijd van mijn leven, voor een groot deel vanwege de mogelijkheden die Mark mij geboden heeft, en nog steeds blijft bieden.

Op dit moment is het onder andere en voornamelijk dankzij professor Peter Hagoort, hoogleraar Cognitive Neuroscience en directeur van het Donders Centre for Cognitive Neuroimaging dat ik in de bevoorrechte positie van Principal Investigator op zowel het Donders Instituut als op de afdeling psychiatrie van het UMC verkeer. Op de afdeling stel ik het positieve contact met en de ondersteuning van professor Paul Hodiament, Martin Bijker en Elke Pastoors bijzonder op prijs. Het Donders instituut met zijn unieke faciliteiten, haar unieke ondersteuning – en daarbij noem ik graag speciaal Tildie Stijns, Arthur Willemsen, iedereen bij de administratie en de Technische Groep – maar ook de intellectuele omgeving stellen mij en mijn groep in staat om onze aandacht op vrijwel exclusieve wijze te richten op dat waar wij goed in zijn.

Mijn productiviteit is voor een groot deel het gevolg van het plezier dat ik ervaar in de samenwerking met collega's. Het is helaas niet mogelijk om nu al hun namen hier te

noemen, maar mijn groep op het Donders verdient zeker speciale aandacht. Die groep heeft de wind in de rug. Ik ben trots op het feit dat een groot deel van mijn groep recentelijk een eigen persoonlijke subsidie ontving om hun onderzoek binnen mijn groep te kunnen uitvoeren. Zo ontving Dirk Geurts een AGIKO-beurs van NWO om zijn opleiding tot psychiater te kunnen combineren met promotieonderzoek; Promotieonderzoek werd ook mogelijk voor Mieke van Holstein met een Top Talent-subsidie via het Donders Instituut. Op postdocniveau werden persoonlijke subsidies toegekend aan Dr Hanneke den Ouden in de vorm van een prestigieuze Veni-beurs van NWO, aan Dr Guillaume Sescousse en Dr Jennifer Cook, in de vorm van een Rubicon-beurs van NWO en aan Dr Esther Aarts en Dr Jennifer Cook, in de vorm van een beurs van het Franse AXA verzekeringsfonds. Het zal duidelijk zijn dat het succes en de productiviteit van onze groep te danken is aan deze talenten. Ook wil ik de andere postdocs, promovendi en assistenten in mijn groep hier noemen, aangezien zij allen samen de grondslag vormen van mijn leerstoel. Het is werkelijk een ongelooflijk groot plezier om hen te mogen begeleiden en door hen geïnspireerd te worden.

Tenslotte, lieve vrienden en lieve familie, jullie wil ik bedanken voor de onvoorwaardelijke liefde en steun die ik van jullie ontvang. Pap, wat ben ik blij dat je hier bij kan zijn. Ik hoop maar dat ik naast jouw passie ook je ijzeren gestel geërfd heb. En dat je nog veel en vaak mag genieten van je (nu nog ongeboeren) kleinzoon. Naast mijn vader, wil ik ook in het bijzonder mijn moeder noemen; Mam, wat een ongelooflijk krachtig en liefdevol voorbeeld ben jij altijd voor mij geweest en zal je blijven! Je helpt me vertrouwen te hebben in dat waarin ik vertrouwen mag hebben, je helpt me de dingen in een groter kader te plaatsen en je helpt me de zaken stap voor stap aan te pakken. Jullie zorgen er samen met Jaro, Iris, Ad en Evi voor dat ik een fantastisch leven heb.

Ik dank u allen voor uw aandacht.

Ik heb gezegd

REFERENTIES

- 1 Aarts, E., R.C. Helmich, M.J. Janssen, W.J. Oyen, B.R. Bloem, and R. Cools, 'Aberrant reward processing in Parkinson's disease is associated with dopamine cell loss'. *Neuroimage*, 2011.
- 2 Agid, Y., et al., 'Are Dopaminergic Neurons Selectively Vulnerable to Parkinson's Disease?' *Adv Neurol*, 1993. 60: p. 148-164.
- 3 Arnsten, A.F.T., 'Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function'. *Trends Cogn Sci*, 1998. 2(11): p. 436-446.
- 4 Bartels, D.M. and D.A. Pizarro, 'The mismeasure of morals: antisocial personality traits predict utilitarian responses to moral dilemmas'. *Cognition*, 2011. 121(1): p. 154-61.
- 5 Buckholz, J.W., et al., 'Dopaminergic network differences in human impulsivity'. *Science*, 2011. 329(5991): p. 532.
- 6 Carroll, L., *Through the looking-glass and what Alice found there*. 1926, New York: MacMillan.
- 7 Casey, B.J., et al., 'Behavioral and neural correlates of delay of gratification 40 years later'. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108(36): p. 14998-5003.
- 8 Cools, R., L. Altamirano, and M. D'Esposito, 'Reversal learning in Parkinson's disease depends on medication status and outcome valence'. *Neuropsychologia*, 2006. 44(10): p. 1663-1673.
- 9 Cools, R., R.A. Barker, B.J. Sahakian, and T.W. Robbins, 'Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands'. *Cereb Cortex*, 2001. 11: p. 1136-1143.
- 10 Cools, R., R.A. Barker, B.J. Sahakian, and T.W. Robbins, 'L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease'. *Neuropsychologia*, 2003. 41: p. 1431-1441.
- 11 Cools, R. and M. D'Esposito, 'Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control'. *Biol Psychiatry*, 2011. 69(12): p. e113-25.
- 12 Cools, R., M. Frank, S. Gibbs, A. Miyakawa, W. Jagust, and M. D'Esposito, 'Striatal dopamine synthesis capacity predicts dopaminergic drug effects on flexible outcome learning'. *J Neurosci*, 2009. 29(5): p. 1538-1543.
- 13 Cools, R., S. Gibbs, A. Miyakawa, W. Jagust, and M. D'Esposito, 'Working memory capacity predicts dopamine synthesis capacity in the human striatum'. *J Neurosci*, 2008. 28: p. 1208-1212.
- 14 Cools, R., S. Lewis, L. Clark, R. Barker, and T.W. Robbins, 'L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease'. *Neuropsychopharmacology*, 2007. 32: p. 180-189.
- 15 Cools, R., A. Miyakawa, M. Sheridan, and M. D'Esposito, 'Enhanced frontal function in Parkinson's disease'. *Brain*, 2010. 133(Pt 1): p. 225-33.
- 16 Cools, R., M. Sheridan, E. Jacobs, and M. D'Esposito, 'Impulsive personality predicts dopamine-dependent changes in frontostriatal activity during component processes of working memory.' *J Neurosci*, 2007. 27(20): p. 5506-5514.
- 17 Dalley, J.W., et al., 'Nucleus accumbens D2 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement'. *Science*, 2007. 315(5816): p. 1267-1270.
- 18 Damasio, A., *Descartes' Error: Emotion, Reason and the Human Brain*. 1994, New York: Putnam Berkley Group, Inc.
- 19 Dayan, P. and Q.J. Huys, 'Serotonin, inhibition, and negative mood'. *PLoS Comput Biol*, 2008. 4(2): p. e4.

- 20 Dayan, P., Y. Niv, B. Seymour, and N. Daw, 'The misbehavior of value and the discipline of the will'. *Neural Netw*, 2006. 19: p. 1153-1160.
- 21 Dayan, P. and B. Seymour, 'Values and actions in aversion', in *Neuroeconomics: Decision making and the brain*, P. Glimcher, et al., Editors. 2008.
- 22 Foot, P., *The Problem of Abortion and the Doctrine of the Double Effect in Virtues and Vices*. 1978, Oxford: Basil Blackwell.
- 23 Freud, S., *The Ego and the Id*. 1923, New York: W.W. Norton & Company, Inc.
- 24 Greene, J.D., R.B. Sommerville, L.E. Nystrom, J.M. Darley, and J.D. Cohen, 'An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgment'. *Science*, 2001. 293(5537): p. 2105-8.
- 25 Hershberger, W., 'An approach through the looking-glass'. *Animal Learning and Behavior*, 1986. 14: p. 443-451.
- 26 Kish, S.J., K. Shannak, and O. Hornykiewicz, 'Uneven patterns of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease'. *New Eng J Med*, 1988. 318(14): p. 876-880.
- 27 Loewenstein, G. and T. O'Donoghue. *Animal spirits: Affective and deliberative processes in economic behavior*. 2004 [cited; Available from: <http://ssrn.com/abstract=539843>.
- 28 Mischel, W., E.B. Ebbesen, and A.R. Zeiss, 'Cognitive and attentional mechanisms in delay of gratification'. *J Pers Soc Psychol*, 1972. 21(2): p. 204-18.
- 29 Van der Schaaf, M.E., M. Van Schouwenburg, D.E. Geurts, A.F.A. Schellekens, J. Buitelaar, R.J. Verkes, and R. Cools, 'Establishing the dopamine-dependency of human striatal signals during reward and punishment reversal learning'. submitted.